



最終製品の届出『骨代謝バランスの改善』【第10回届出News】

超高齢社会であるわが国では、加齢とともに発症リスクが高まる骨粗鬆症が大きな問題となっています。特に、女性は男性と比較して骨粗鬆症の有病率が高いことが分かっており¹⁾、50歳前後での閉経に伴う女性ホルモンの急激な枯渇は、骨量の著しい減少ひいては骨粗鬆症を引き起こすおそれがあります²⁾。そこで、今回は「骨代謝バランスの改善」に関する届出についての情報をお伝えします。

●機能性評価指標

「骨代謝バランスの改善」に関する最終製品の臨床試験では、機能性評価指標として骨密度および骨代謝マーカーが用いられていました(図1)。以下にこれらの評価方法についてまとめます。

骨密度

骨密度の測定に用いられた Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) 法は、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」²⁾において骨量測定および骨粗鬆症診断基準の標準測定方法として推奨されています。測定部位としては腰椎と大腿骨が推奨されており、本ヘルスクレームでの臨床試験においてもこれら2部位の測定を行っていました。また、今回の届出では使用されていませんでしたが、骨密度を評価する方法にはDXA法の他に超音波法と Microdensitometry (MD) 法があります²⁾。超音波法は専用の機器を用いてかかとの骨に超音波を当てることで、数分間で測定が可能であり、MD法はX線を用いて安価かつ簡便な測定が可能であるとされています。しかし、超音波法は感度が低いことや治療効果の評価におけるコンセンサスが得られていない、MD法は治療効果判

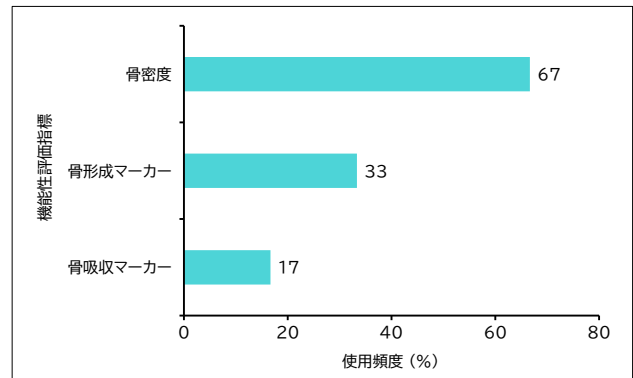


図1. 機能性評価指標の使用頻度

※ 臨床試験においてはこれら指標を複数組み合わせで使用

定に時間が必要となるためモニタリングには適さないといった問題があります。

骨代謝マーカー

骨代謝とは、古い骨が破骨細胞により溶解・吸収され(骨吸収)、新しい骨が骨芽細胞により形成される(骨形成)サイクルを繰り返すことであり、このバランスが崩れると骨粗鬆症の発症リスクが高くなります。したがって、骨を健やかに保つためには、骨吸収を抑制し、骨形成を促進することが重要となります。そこで、日本骨粗鬆症学会のガイドライン³⁾では、骨代謝マーカーを骨粗鬆症診療における必須の検査項目としています。本ヘルスクレームにおいても、血中または尿中の骨吸収および骨形成マーカーを測定することで、骨代謝を評価した試験がありました。

骨吸収マーカーでは「酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b (TRACP-5b)」、「I型コラーゲン架橋-N-テロペプチド (NTX)」、「I型コラーゲン架橋-C-テロペプチド (CTX)」、「デオキシピリジノリン (DPD)」、骨形成マーカーでは「骨型アルカリホスファターゼ (BAP)」、「I型プロコラーゲン-N-プロペ



プチド (P1NP)」が保険適用されています。血中の骨代謝マーカーを測定する場合、食事摂取の影響を考慮する必要があります。中でも骨吸収マーカーである CTX は食事の影響を大きく受けるため、早朝空腹時の採血が原則となります。また、尿中の骨代謝マーカーの測定値には日内変動があるため、早朝第一または第二尿を検体とし、採取する時間帯と検査期間は常に同じであることが望ましいとされています³⁾。

●対象者の選定・除外基準

機能性表示食品の対象者は「疾病に罹患していない方」である必要があります。本ヘルスクレームでは、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2015年版）」²⁾または「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）」⁴⁾における診断基準に従い、骨密度が若年成人平均値の約70%を超える場合「骨粗鬆症と診断されない方」として選定した試験

もありました。

また、骨代謝は普段の食事内容によって変動するため、試験参加者の栄養素摂取状況を把握する必要があります。そこで、本ヘルスクレームでは、介入期間中に食事調査を行い、骨代謝に影響を及ぼすとされているカルシウム (Ca) やマグネシウム (Mg)、ビタミン D、ビタミン K 等を一定の基準より多く摂取している方を除外した試験もありました。

弊社では、対象者の選定に関する不安や悩みなどを出来る限り解消するため、過去の知見や関連する文献を網羅的に調査し、より質の高い臨床試験を目指して適切なプロトコルをご提案します。さらに、消費者庁への届出代行や消費者庁からの問い合わせへの対応など、臨床試験から受理後の関連業務までの「トータルサポート」に取り組んでおりますので、ぜひお気軽にご相談ください。引き続き、皆様に満足いただけるような情報をお伝えしていきますので、今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。

表 1. 最終製品を用いて機能性『骨代謝バランスの改善』の科学的根拠を示した学術論文の試験概要一覧

届出 No.	文献	関与成分	対象者の選定方法	機能性評価指標
D573	Takimoto T, et al (2018) ⁵⁾	枯草菌 (バチルス・サブチルス) C-3102株	・閉経後2年以上経過したと自覚している50～60歳の女性	骨密度 (大腿骨)
E746			・「骨粗鬆症の予防と治療ガイドンス2015年版」を基に骨粗鬆症に罹患していないと診断された方 ※Ca、Mg、ビタミンD、K、大豆イソフラボンなどを1週間に1回以上または納豆を1週間に4回以上摂取している方を除外	
F262				
E220	Fukami K, et al (2019) ⁶⁾	マルトビオン酸Ca	・閉経後1年以上経過したと自覚している50～69歳の女性 ・「原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012年度改訂版)」を基に骨粗鬆症に罹患していないと診断された方 ※Ca、Mg、ビタミンD、K、イソフラボン類を一週間に一回以上摂取している方を除外	骨密度 (腰椎) 骨吸収マーカー (TRACP-5b)
E566	下間ら (2019) ⁷⁾	コラーゲンペプチド	50～72歳の健康な男女	骨形成マーカー (BAP)
E567				

【参考文献】

- 1) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Cohort profile: Research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Int J Epidemiol.* 2010;39:988-95.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版.
- 3) 日本骨粗鬆症学会, 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2004年度版.
- 4) 日本骨代謝学会日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012年度改訂版).
- 5) Takimoto T, et al. Effect of *Bacillus subtilis* C-3102 on bone mineral density in healthy postmenopausal Japanese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Biosci Microbiota Food Heal.* 2018;37(4):87-96.
- 6) Fukami K, et al. Safety Evaluation of Long-term Intake and Effects on Bone Mineral Density of Corn Syrup Solids Containing Maltobionic Acid (Maltobionic Acid Calcium Salt) in Healthy Japanese Women -A Randomized Double-blind Placebo-controlled Study-. *Jpn Pharmacol Ther.* 2019;47(2):229-45.
- 7) 下間ら, コラーゲンペプチド摂取による骨代謝マーカーへ及ぼす効果 -ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験-. *薬理と治療.* 2019;47 (3):493-501.